

Que faut-il réellement penser des traitements symptomatiques d'action lente dans l'arthrose ?

Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts?

Maxime Dougados

Service de rhumatologie, faculté de médecine, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, université Paris-Descartes, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Reçu le 28 août 2006 ; accepté le 6 septembre 2006
Disponible sur internet le 18 septembre 2006

Résumé

Le terme de traitement symptomatique d'action lente a été conféré il y a plus de dix ans à des médicaments et/ou à des suppléments diététiques utilisés dans le traitement de l'arthrose. Depuis toujours, la communauté pharmacologique a été suspicieuse vis-à-vis des résultats rapportés avec ces traitements. En fait, aujourd'hui, une analyse critique détaillée des résultats observés notamment lors d'essais thérapeutiques récemment conduits répondant aux normes des bonnes pratiques cliniques et respectant une méthodologie rigoureuse, permet de conclure qu'il serait prématuré de « jeter le bébé avec l'eau du bain ». Il existe probablement un effet thérapeutique de cette classe qui reste maintenant à préciser notamment en fonction des objectifs que l'on peut/doit leur fixer (amélioration des symptômes, diminution du recours au traitement symptomatique conventionnel tel que les AINS, diminution de la dégradation radiologique de l'arthrose, diminution du recours à la chirurgie prothétique articulaire). Il reste également à définir les caractéristiques des patients qui devraient bénéficier au mieux de ces traitements.

Mots clés : Arthrose ; SYSADOA ; Traitements médicamenteux

Keywords: Osteoarthritis; SYSADOA; Pharmacotherapy

1. Introduction

Les traitements symptomatiques d'action lente dans l'arthrose regroupent un certain nombre de médicaments commercialisés pour certains de longue date en France. Certains ne sont plus disponibles (Rumalon®), d'autres sont considérés comme des suppléments diététiques dans certains pays de la communauté européenne et pas (encore) comme des médicaments en France (c'est l'exemple du sulfate de glucosamine), d'autres sont considérés comme des médicaments et sont disponibles en France (c'est l'exemple de la chondroïtine sulfate, des insaponifiables d'avocat et de soja et de la diacérhéine). La suspicion de la communauté médicale vis-à-vis de ces médicaments tient d'ailleurs pour partie à cette différence de statut à travers les pays pour une même molécule et à l'intérieur d'un même pays pour différentes molécules. En fait et bien entendu, cette suspicion peut être également expliquée par le manque de

rigueur de conduite, d'analyse et de publication de certains essais thérapeutiques. Aujourd'hui, il semble intéressant de refaire une analyse des données disponibles pour au moins deux raisons :

- la première est purement logistique. Les règles des bonnes pratiques cliniques sont à l'heure actuelle suivies par la grande majorité des personnes en charge d'un essai thérapeutique. Surtout, la méthodologie dans ce domaine a largement bénéficié des recommandations émanant des sociétés scientifiques internationales et/ou des autorités sanitaires [1-6]. De plus, la nécessité d'enregistrer tout essai thérapeutique dans une base de données accessible à tous [7] ne peut qu'améliorer la situation dans les années à venir. Aussi, la confrontation des données d'un manuscrit soumis à une revue médicale à celles contenues dans la base de données empêche maintenant tout « biais » de publication [8]. Enfin, alors que la suspicion pourrait être en partie expliquée par le fait que ce sont les firmes pharmaceutiques qui coordonnent ces essais thérapeutiques, force est de reconnaître que ces nouvelles mesures que nous venons de voir ont amélioré et vont encore améliorer la situation. De plus, des organismes publics tels que le NIH (National Institute of Health) s'intéressent également à ce domaine. Le plus récent exemple est l'étude GAIT comparant sur des groupes parallèles des patients gonarthrosiques du placebo, de la glucosamine, de la chondroïtine sulfate, l'association de ces deux médicaments et enfin du célécoxib [9] ;
- la deuxième, en fait plus importante, concerne la clarification des objectifs que l'on veut/doit fixer à cette classethérapeutique. Il semble, en effet, qu'avant toute analyse des résultats observés dans un essai thérapeutique, le médecin ait en tête ces objectifs. L'autre approche qui consiste à faire d'emblée une analyse critique des résultats rapportés prête à confusion. Généralement, on se perd dans des détails méthodologiques incompréhensibles pour la grande majorité des médecins [10,11].

Aussi, afin de ne pas aggraver la situation de suspicion de la communauté rhumatologique à l'égard de cette classe thérapeutique, il semble plus logique de demander aux médecins ce qu'ils souhaitent observer comme résultats afin d'être convaincus de l'utilité de ces traitements.

Nous n'aborderons pas ici la question de la tolérance ni celle du coût pour se focaliser sur la question de l'efficacité. Chaque médecin doit bien comprendre que l'objectif à fixer doit être le plus précis possible et comporte au moins quatre éléments. Pour comprendre cela, prenons l'exemple de l'objectif général suivant : « améliorer les symptômes du patient ». C'est au médecin (et non pas au statisticien ou à l'épidémiologiste) de préciser ce qu'il entend par « améliorer les symptômes ». Une étape facile pour le médecin est de préciser les caractéristiques « qualitatives » de cet objectif général. Par caractéristique « qualitative » on entend les domaines à améliorer (ici par exemple le domaine « douleur » et le domaine « fonction ») et pour chaque domaine l'outil de mesure (par exemple pour le domaine « fonction », on peut estimer que l'indice de Lequesne est pertinent) [10]. Plus difficile mais indispensable est de préciser les caractéristiques « quantitatives » de cet objectif. Par caractéristique « quantitative » on entend l'ampleur thérapeutique escomptée. Étant donné la variabilité des symptômes dans l'arthrose et l'absence formelle de preuve d'efficacité de cette classe thérapeutique, il est licite de demander des essais thérapeutiques contre placebo pour se faire une idée. S'il est facile de concevoir que l'on se focalise sur les seules études randomisées contre placebo, il est plus difficile pour le clinicien d'explicitier l'ampleur d'effet escompté. Pour comprendre cela, prenons l'exemple de la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique de 100 mm. Il faut au préalable évaluer la variation escomptée de la douleur dans le groupe des malades qui vont recevoir le placebo (en fait, nombre d'études dans ce domaine nous donnent cette information) puis estimer la différence entre le groupe actif et le groupe placebo qui sera jugée comme cliniquement pertinente. Insistons encore s'il le fallait ici sur la différence qui existe entre ampleur d'effet et degré de significativité. Le degré de significativité statistique (la fameuse valeur du p) est bien entendu lié à l'absence d'un effet thérapeutique mais également au nombre de patients inclus dans l'étude.

Ainsi, en incluant un très grand nombre de patients on peut observer une valeur $p < 0,05$ voire inférieure à 0,0001 alors que l'ampleur de l'effet thérapeutique est médiocre. En fait, on peut se demander si le clinicien-praticien est en mesure de préciser

l'ampleur escomptée de l'effet thérapeutique. Pour lui faciliter la tâche, l'épidémiologiste clinicien a proposé des « règles ». Par exemple, si l'on utilise une variable continue (par exemple une échelle visuelle analogique), on peut présenter les résultats sous forme d'effet taille et de proposer l'interprétation suivante : une valeur inférieure à 0,2 sera considérée comme médiocre, une valeur entre 0,2 et 0,4 comme minime, une valeur entre 0,4 et 0,6 comme modérée et une valeur supérieure à 0,6 comme cliniquement pertinente [12]. Si l'on utilise une variable binaire (par exemple pourcentage de maladies répondant aux critères de l'OARSI) [4], on peut présenter les résultats sous forme de risque relatif avec des résultats considérés comme pertinents pour des valeurs supérieures à 2 ou 3 (ce qui veut dire que, par exemple, pour une valeur de 2 il y a 50 % plus de malades répondant aux critères de l'OARSI sous traitement actif que sous placebo. Quelle que soit la méthode utilisée, elle doit être connue, comprise et acceptée par le clinicien.

2. Objectifs et résultats des traitements symptomatiques à action lente dans l'arthrose

2.1. Liste d'objectifs

Le clinicien quatre :

- amélioration des symptômes ;
- diminution de la prise d'un traitement symptomatique concomitant ;
- prévention d'une dégradation structurale ;
- prévention du recours à la chirurgie articulaire de remplacement.

2.2. Effet symptomatique

Par symptômes, on entend avant tout « douleur » et « impotence fonctionnelle ». Les outils les plus fréquemment utilisés sont l'échelle visuelle analogique pour la douleur et l'indice algofonctionnel de Lequesne ou l'indice de Womac pour la fonction [13,14]. Par ailleurs, un index composite a été proposé (critères de l'OMERACT-OARSI) pour présenter les résultats sous forme binaire : répondre oui/non [4]. Outre l'existence d'un effet thérapeutique, il faut également évaluer le délai du début de cet effet, le temps mis pour observer un effet maximal (plateau) et également l'effet rémanent à l'arrêt du traitement. En ce qui concerne la démonstration statistiquement significative d'un effet symptomatique, la réponse est claire : elle a été apportée par plusieurs essais thérapeutiques évaluant différents médicaments [15–20]. À rappeler toutefois que la suspicion persiste car, d'une part, il a été rapporté qu'un biais dû au fait que seuls les résultats positifs étaient rapportés [8] et, d'autre part, un grand essai mené par le NIH sur plusieurs centaines de malades n'a pas confirmé formellement l'efficacité de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate [9]. En ce qui concerne l'ampleur de l'effet thérapeutique après une analyse systématique de la littérature par les experts de l'EULAR, il a été considéré comme minime à modéré [21,22]. Si l'on reprend l'exemple de la douleur évaluée par une échelle visuelle analogique, l'effet thérapeutique escompté et observé avec un traitement symptomatique conventionnel est de l'ordre de 10 mm [23], il n'est que de l'ordre de 5 à 6 mm avec ces traitements [19,20]. En ce qui concerne le délai d'action, il a été comparé à celui d'un AINS dans l'étude évaluant l'effet symptomatique de la diacérhéine [19]. Dans cette étude, l'effet maximal de l'AINS a été observé dès la deuxième semaine alors que l'effet de la diacérhéine n'était objectivable qu'à partir de la quatrième semaine en s'améliorant jusqu'à la fin de l'étude (ici huit semaines). En ce qui concerne l'effet rémanent, à notre connaissance une seule étude menée par Michel Lequesne évaluant la diacérhéine a utilisé la méthodologie optimale [24]. Cette étude en double insu contre placebo était divisée en trois parties :

- une première partie (deux mois) durant lesquels tous les malades (recevant soit le placebo soit le produit actif) recevaient de manière concomitante une dose fixe d'AINS ;
- une deuxième partie (entre deux et quatre mois) durant laquelle l'AINS était arrêté mais les produits à l'étude (soit placebo soit diacérhéine) étaient poursuivis ;
- enfin une troisième partie (entre quatre et six mois) où tous les patients recevaient du placebo.

Cette étude a clairement démontré l'absence d'effet rémanent de l'AINS et en revanche un effet rémanent de la diacérhéine.

2.3. Diminution du recours au traitement symptomatique conventionnel

Nombre de médecins ainsi que les autorités sanitaires considèrent que la prise continue et systématique d'AINS pourrait être délétère à long terme en raison du risque gastro-intestinal et cardiovasculaire. Cela est d'autant plus vrai que les patients arthrosiques sont à risque de ces deux complications (essentiellement en raison de leur âge avancé). Ainsi, il apparaît logique que ces traitements symptomatiques à action lente (qui n'ont pas les mêmes propriétés pharmacologiques et notamment pas ou très peu d'effet sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase) aient comme objectif à atteindre la capacité de réduction de ce recours thérapeutique. Cela a paru tellement logique que certains investigateurs l'ont choisi comme critère principal de leur essai thérapeutique [25]. La question encore à l'heure actuelle largement débattue est de préciser la technique permettant le recueil et l'analyse de cette information (utilisation d'un score d'équivalence des AINS, avec calcul de la dose moyenne prise par les patients, pourcentage moyen de jours avec au moins une prise de ce traitement de recours, pourcentage de malades ayant eu à recourir au moins une fois à ce traitement de recours) [26].

La pertinence clinique des résultats observés n'est pas clairement évaluée. Par exemple, dans l'étude GUIDE comparant une période de six mois du placebo, du paracétamol et du sulfate de glucosamine, le pourcentage de malades ayant eu à recourir au moins une fois au traitement de recours (ici l'ibuprofène) était de 91,2 % dans le groupe placebo, 79,2 % dans le groupe paracétamol et 77,6 % dans le groupe sulfate de glucosamine [27]. La différence entre chaque produit actif et le groupe placebo atteignait la significativité statistique ($p < 0,05$)... mais peut-elle être considérée comme pertinente ?

2.4. Ralentissement de la dégradation cartilagineuse

Tout le monde s'accorde à dire qu'un médicament qui serait capable de freiner la dégradation cartilagineuse devrait être considéré comme utile. En fait, ici, l'incompréhension entre le clinicien et le chercheur (le clinicien considère que cet objectif n'a pas été atteint alors que le second considère que la preuve existe [28] vient probablement encore de l'effet escompté. Il est probable que le clinicien a en tête une prévention chez un malade souffrant d'arthrose précoce d'une disparition totale de son interligne articulaire radiologique alors que le chercheur a en tête la démonstration statistique d'un effet structurel. La démonstration de l'effet escompté du clinicien nécessiterait la conduite d'essais thérapeutiques de très longue durée (au moins une décennie). Pour essayer de clarifier les résultats observés, il a été proposé de présenter non pas les résultats en utilisant une variable quantitative (variable moyenne de la hauteur de l'interligne) mais une variable binaire (progression radiologique oui/non) en considérant comme « progression radiologique » toute diminution de la hauteur de l'interligne articulaire dépassant une potentielle erreur de mesure. En utilisant cette technique, il a pu être démontré un effet structurel avec la diacérhéine [29], la glucosamine sulfate [15,16] et la chondroïtine sulfate [17,18]. Des résultats encourageants ont été observés avec les insaponifiables d'avocat et de soja mais seulement dans un sous-groupe de patients [30]. Quels que soient les résultats rapportés, ils n'ont pas convaincu la communauté rhumatologique. Cette non-conviction tient probablement de la suspicion vis-à-vis de tout résultat présenté avec cette classe thérapeutique mais probablement aussi de l'ampleur de l'effet observé.

2.5. Prévention de recours à la chirurgie articulaire

C'est l'opinion de l'auteur de croire que c'est cet objectif qui sera le plus convaincant pour démontrer l'utilité de cette classe thérapeutique. Cela sera d'autant plus vrai si l'analyse se focalise sur la chirurgie la plus « pertinente » à savoir la mise en place d'une prothèse articulaire [31]. La démonstration de cet effet thérapeutique peut se faire de deux manières :

- soit durant la période de l'essai thérapeutique lui-même (on calcule le pourcentage de malades nécessitant le recours à la prothèse durant la période où les malades reçoivent le traitement à l'étude) ;
- soit après la période de l'essai thérapeutique.

Rares sont les données dans ce domaine : durant les trois années de l'étude ECHODIAH, le pourcentage de malades ayant eu recours à la mise en place d'une prothèse était de 19,8 % dans le groupe placebo et de 14,6 % dans le groupe diacérhéine. Cette différence (ampleur de l'effet : 27 %) n'atteignait toutefois pas la significativité statistique ($p = 0,286$) [29]. Dans les études évaluant le sulfate de glucosamine, le risque de recourir à la chirurgie articulaire a été évalué dans les cinq années qui ont suivi les trois années durant lesquelles les patients recevaient le traitement à l'étude (soit le placebo soit le sulfate de glucosamine). Un effet thérapeutique de l'ordre de 27 % qui, ici, atteignait la significativité statistique ($p = 0,021$) a été également observé [32].

3. Conséquences pratiques

3.1. Pour le chercheur

Au vu de ces données récentes, il semble licite d'encourager les investigateurs à mener d'autres essais thérapeutiques en fixant au préalable des objectifs clairs. Espérons qu'à côté de la démonstration encore plus précise de l'effet symptomatique, des études vont être menées pour juger de l'effet à long terme et notamment de la capacité à réduire le recours à la chirurgie prothétique.

3.2. Pour le clinicien

Afin de lever toute suspicion/doute, le clinicien prenant en charge des patients en pratique quotidienne peut se faire une idée de l'effet de cette classe thérapeutique à condition qu'après discussion avec son(sa) patient(e), il fixe à ce traitement des objectifs à atteindre. Quelques conseils pratiques peuvent être proposés. Si l'objectif est la démonstration de l'effet symptomatique, ne pas oublier le délai d'action lent qui nécessite un « essai loyal » d'au moins quatre à six mois. De plus, il faut se souvenir qu'il sera plus facile au malade de détecter un effet si... il/elle ne prend plus de traitement (en comparant par exemple deux périodes de six mois : la première avec et la deuxième sans traitement). Cette technique peut permettre également d'évaluer l'existence de l'effet rémanent. Cette démonstration de l'effet est facilitée par le recueil systématique à chaque visite des données évaluant la douleur (via une échelle visuelle analogique) et la fonction (par exemple l'indice de Lequesne). Si l'objectif est de prévenir la dégradation cartilagineuse, il sera impossible de démontrer un succès mais, en revanche, d'observer son échec. En d'autres termes, il ne sera pas licite de poursuivre un traitement chez un malade où l'analyse de deux clichés itératifs a montré une aggravation. Cet objectif serait largement facilité par une uniformisation de la technique de la collecte radiologique en pratique quotidienne et de recommandation concernant l'intervalle minimal/optimal entre deux évaluations radiographiques. Quant à la prévention du recours à la prothèse, elle sera impossible à apprécier en pratique quotidienne, à l'échelle individuelle. Prenons l'exemple d'un patient recevant un traitement depuis six ans et nécessitant un remplacement prothétique articulaire, on ne saura jamais si le traitement a permis de retarder cette prothèse. Cela souligne la nécessité pour chaque rhumatologue praticien d'avoir des bases d'épidémiologie clinique lui permettant d'analyser et de critiquer les résultats d'essais thérapeutiques qui lui sont présentés.

Références

- [1] Altman R, Brandt K, Hochberg M, Moskowitz R, Bellamy N, Bloch DA. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop. *Osteoarthritis Cartilage* 1996;4:217–43.
- [2] Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol* 1997;24:799–802.
- [3] Dougados M, Leclaire P, Van der Heijde D, Bloch DA, Bellamy N, Altman RD. Response criteria for clinical trials on osteoarthritis of the knee and hip: a report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials response criteria initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;8:395–403.
- [4] Pham T, Van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy J, Hochberg M. OMERACT–OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:389–99.
- [5] Pham T, Van der Heijde D, Lassere M, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy J. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: the OMERACT–OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol* 2003;30:1648–54.
- [6] Altman RD, Bloch DA, Dougados M, Hochberg M, Lohmander S, Pavelka K. Measurement of structural progression in osteoarthritis of the hip: the Barcelona consensus group. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:515–24.
- [7] www.clinicaltrials.gov.
- [8] McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469–75.
- [9] Clegg DO, Domenic JR, Crystal LH, Marguerite AK, O'Dell JR, Michele MH. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *NEJM* 2006;354:795–808.
- [10] Dougados M. Méthodes d'évaluation de l'arthrose : généralités. In: Dougados M, editor. *La mesure : méthodes d'évaluation des affections rhumatismales*. Paris: Expression Scientifique Publication, 1 vol.; 1997. p. 53–73 (541 p).
- [11] Lequesne M. Les AASAL franchiront-ils le gué de l'étude GAIT ? *Rhumatologie* 2006;271:17–20.
- [12] Dougados M. Initiation du clinicien au langage statistique et méthodologique. In: *La mesure*. Paris: Expression Scientifique Publication; 1996; 1, 175 p
- [13] Lequesne M, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. *Scand J Rheumatol* 1987;65:85–9.
- [14] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LWJ. Validation of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to anti-rheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1995;15:1833–40.
- [15] Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251–6.
- [16] Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113–23.
- [17] Michel BA, Stucki G, Frey D, de Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P. Chondroitins 4 and 6 sulphate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779–86.
- [18] Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, de Vathaire F, Piperno M, Mailloux E. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:269–76.
- [19] Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994;37:529–36.
- [20] Maheu E, Mazieres B, Valat JP, Loyau G, Le Loet X, Bourgeois P. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a sixmonth treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998;41:81–91.
- [21] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
- [22] Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669–81.
- [23] Schnitzer TJ, Weaver AL, Polis AB, Petruschke RA, Geba GP. VACT-1 and VACT-2 (protocols 106 and 150 Study Groups). Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J Rheumatol* 2005;32:1093–105.
- [24] Lequesne M, Berdah L, Gerentes I. Efficacité et tolérance de la diacérhéine dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. *Rev Prat* 1998;48:31–5.
- [25] Mazieres B, Loyau G, Menkes CJ, Valat JP, Dreiser RL, Charlot J. Chondroitin sulfate in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis. 5- months result of a multicenter double-blind controlled prospective study using placebo. *Rev Rhum Mal Osteoartic*

1992;59:466-72.

[26] Gossec L, Landewe RB, Maillefert JF, Dougados M. OMERACT 7 Special Interest Group. Concomitant therapies as an outcome measure. Part 1: drugs. *J Rheumatol* 2005;32:2447-8.

[27] Herrero-Beaumont G, Roman JA, Trabado MC, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E. Effects of glucosamine sulfate on 6-month control of knee osteoarthritis symptoms vs placebo and acetaminophen: results from the glucosamine unum in die efficacy (GUIDE) trial. *Arthritis Rheum* 2005;9(Suppl):1203.

[28] Brandt KD, Mazzuca SA. Lessons learned from nine clinical trials of disease-modifying osteoarthritis drugs. *Arthritis Rheum* 2005;11:3349-59.

[29] Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M, for the ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2539-47.

[30] Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/ soybean unsaponifiables on jointspace loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2002;47:50-8.

[31] Maillefert JF, Hawker GA, Gossec L, Mahomed NN, Lohmander S, Dieppe PA. Concomitant therapy: an outcome variable for musculoskeletal disorders? Part 2: total joint replacement in osteoarthritis trials. *J Rheumatol* 2005;32:2449-51.

[32] Pavelka K, Gatterova J, Giacovelli G, Olejarova M, Rovati LC. Effect of glucosamine sulfate on total joint replacement, time to surgery and outcome predictors: 5-year follow-up of a 3-year trial in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl):481.